Beiträge

zur

Kenntniss der Fäulniss-Alkaloide

und ihrer

Bedeutung für die Ätiologie der Fleischvergiftungen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medicinischen Facultät

der

königl. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Carl Buchmann

aus Düsseldorf.

Würzburg.

Paul Scheiner's Buchdruckerei.

1884.

Referent: Herr Hofrath Prof. Dr. Maas.

Seinem theuren Vater

sowie

Seinem lieben Onkel

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Die Ätiologie der Krankheiten war von jeher ein viel durchforschtes, aber auch lange Zeit hindurch unfruchtbares Gebiet der medicinischen Wissenschaft. Jedoch von der richtigen Erkenntniss ausgehend, dass eine erspriessliche Thätigkeit des Arztes nur dann möglich sei, wenn seine therapeutischen Massnahmen sich auf die Basis einer vernünftigen und klaren Auffassung der den Krankheiten zu Grunde liegenden Verhältnisse stützten, wurde jenes in älterer Zeit so sehr vernachlässigte Feld der Medicin zumal in den letzten Decennien eifrig bearbeitet und kultiviert. Besonders erfreuten sich die sogenannten Infektionskrankheiten eines hervorragenden Interesses, und die Entdeckungen, die der rege Forschergeist auf diesem Gebiete der Pathogenese zu Tage förderte, sind von so weittragender Bedeutung und so eingreifender Wirkung auf eine vollständige Reorganisation und Metamorphose der Ansichten bezüglich der Ätiologie der Krankheiten und in Folge dessen auch auf die Indikationen einer heilsamen Therapie, dass wir den Anfang einer neuen Ära der Medicin in die Zeit dieser Arbeiten verlegen müssen. Die epochemachende Entdeckung der pathogenen Mikroorganismen gab eine gewaltige Anregung zu stets erneuten und fortgesetzten Forschungen, so dass wir jetzt die meisten Krankheiten ätiologisch als parasitäre oder auf der Einwanderung kleinster, krankheitserzeugender pflanzlicher Wesen beruhend auffassen müssen.

Während sich so die Ansichten über die Entstehung der Krankheiten überhaupt, vor allem der Infektionskrankheiten läuterten und klärten, blieb eine besondere Gruppe derselben, nämlich die durch Genuss von faulem oder verdorbenem Fleisch entstehenden, die sogenannten Fleischvergiftungen, bisher noch ziemlich unbeachtet, obschon dieselben zuweilen epidemienartig auftretend, ausserordentlich viel von sich reden machten und zu vielfacher Untersuchung Anlass gaben. Man kann dieselben ätiologisch in vier Gruppen theilen. Die erste umfasst diejenigen, welche durch den Genuss kranken, von kranken Thieren abstammenden Fleisches entstehen. Die zweite betrifft die sogenannte Trichinose; der dritten sind die Vergiftungen beizuzählen, die durch Genuss von Fleisch entstehen, das Thieren entnommen ist, die entweder giftige Substanzen gefressen oder solche auf dem Wege der Medikation aufgenommen haben. Die vierte Gruppe endlich, mit der wir uns auch hauptsächlich beschäftigen werden, entsteht durch Zersetzungsvorgänge im Fleisch und Aufnahme der Zersetzungsprodukte in den Organismus. Natürlich können auch Complikationen verschiedener Gruppen vorkommen.

Bei solch verschiedenen ätiologischen Gesichtspunkten kann es uns nicht wundern, wenn die heterogensten Ansichten bei der Beurtheilung der einzelnen Fälle bestehen, und die Fleischvergiftungen in ätiologischer Beziehung zu den dunkelsten Kapiteln der Medicin bis jetzt gezählt haben.

In neuerer Zeit nun ist es gelungen, im verdorbenen Fleisch einen Körper zu finden, der jedenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung der so vielfach diskutierten und noch immer unaufgeklärten Krankheit spielt. Man fasste dieselbe früher vielfach als Typhus

abdominalis auf, wenngleich man sich gestehen musste, dass diese anatomische Diagnose nicht ganz und vollständig durch den klinischen Verlauf der Krankheit und die pathologisch- anatomischen Veränderungen gerechtfertigt sei.

Schon seit langer Zeit war man sich bewusst, dass im faulenden Fleisch sich Körper bildeten, die in das Blut eines Versuchsthieres gebracht, hier gefährliche, das Leben bedrohende Krankheiten erzeugten. Durch Einimpfung faulender Stoffe selbst, sowie bei der Fäulniss sich bildender anorganischer und organischer Verbindungen kam man, der negativen und unsicheren Resultate wegen zu der Ansicht, dass sich unter jenen Fäulnissprodukten noch ein anderer, nicht näher gekannter Körper befinde, der den so deletären Einfluss auf den thierischen Organismus ausübe. Es gelang denn auch nach einer Reihe von Versuchen unter den Fäulnissprodukten einen bestimmten chemischen Körper nachzuweisen, der die grösste Ähnlichkeit mit den Pflanzenalkaloiden besitzt, in seinen Reaktionen sowohl, als auch in seinen physiologischen und toxischen Wirkungen. *Selmi* nannte ihn, da er sich bei der Fäulniss organischer Stoffe entwickelt, Ptomain, (πτῶγμα Cadaver), Cadaver- oder Fäulniss-Alkaloid.

Diese Entdeckung, in Beziehung gebracht zu den Fleischvergiftungen, ist vielleicht geeignet, etwas Licht in die Ätiologie derselben zu bringen.

Herr Dr. *Sigg*, Bezirksarzt in Andelfingen hatte, angeregt durch die Arbeit: „Ueber Fäulnissalkaloide“ von *Maas*, die Güte, nähere Mittheilungen über die bekannte Andelfinger Massen-Fleischvergiftung zu machen und auf den möglichen Zusammenhang derselben mit der

Intoxikation durch Fäulniss - Alkaloide hinzuweisen. Mein verehrter Lehrer, Herr Professor Maas, war so freundlich, mir dieses Thema in etwas allgemeinerer Form zur Bearbeitung zu überweisen und die diesbezüglichen Untersuchungen zu leiten. Jene Beziehungen nun näher kennen zu lernen, führen wir mehrere, zum Theil vielfach besprochene Fleischvergiftungen an.

Um von vornherein dem Einwurfe zu begegnen, dass manche dieser sogenannten Fleischvergiftungen nichts weiter seien, als Übertragungen einer septischen Infektion durch Fleisch eines septisch erkrankten Thieres auf den Menschen, ähnlich wie beim Milzbrand, Rotz etc., so führen wir nur solche Fälle an, von denen es möglichst feststeht, dass das genossene Fleisch von einem gesunden Schlachtthiere stammt.

Die zwei ersten hier mitgetheilten Fälle von Andelfingen und Kloten wurden von den verschiedensten Seiten und Autoritäten auf diesem Gebiete für Typhus erklärt. Jedoch konnten auch diese Untersucher nicht umhin, regelmässig neben den Erscheinungen des Typhus einen Complex von Symptomen zu konstatieren, der mit dieser Diagnose nicht in Einklang gebracht werden konnte. Diese Erscheinungen sind aber dieselben, die bei jeder Fleischvergiftung auftreten, weshalb wir sie auf die Intoxikation mit Fäulniss-Alkaloiden beziehen. Ob dieselbe auch die für typhös erklärten Veränderungen hervorgerufen hat, oder ob hier besondere, nicht näher aufgeklärte Momente zu Grunde lagen, kann hier natürlich nicht untersucht werden. Wir lassen deshalb die Frage, ob Typhus vorlag, offen und beschränken uns hauptsächlich auf eine Darlegung der Symptome, die für eine Intoxikation mit Fäulniss-Alkaloiden sprechen.

1. Fleischvergiftung von Andelfingen. Im Jahre 1839 erkrankten in Andelfingen bei Gelegenheit eines Sängerfestes 400 — 500 Personen, — die Zahlen stehen nicht genau fest — nach dem Genusse von Kalbfleisch. Dasselbe war zentnerweise 2—3 Tage vor dem Feste zubereitet und gebraten und wurde aufgeschichtet in hölzernen Behältern, die mit einem hölzernen Deckel verschlossen waren, aufbewahrt. Die Patienten gaben an, dass das Fleisch beim Genusse missfarbig ausgesehen und einen üblen Geruch verbreitet habe. Dasselbe war offenbar bis zu einem gewissen Grade in Fäulniss übergegangen, und waren bei der Art der Aufbewahrung die günstigsten Bedingungen zur Bildung von Fäulniss-Alkaloiden gegeben. „Über eine eventuelle Erkrankung des Schlachtthieres konnte nichts eruirt werden.“ Die Zeit der Erkrankung betrug 5 bis 6, und in intensiveren Fällen 14 Tage. Lethal endeten nur ca. 2% der Fälle. Von den Hauptsymptomen der Vergiftung erwähnen wir nur: Appetitlosigkeit, Magendrücken, hier und da Erbrechen, Diarrhoe, belegte Zunge, Delirien, Stupor, die für Typhus sprachen, ferner erschwertes Schlingen, zuweilen Heiserkeit, Erweiterung der Pupille, verminderte Sehkraft, Athmungsbeschwerden und bei einigen Wadenkrampf, alles Erscheinungen, die entschieden gegen die Diagnose: „Typhus“ geltend gemacht werden können.

2. Fleischvergiftung von Kloten (Kant. Zürich) im Jahre 1878. Auch hier wurde das genossene Fleisch in ähnlicher Weise zubereitet und aufbewahrt, wie in Andelfingen. Es erkrankten nach dem Genusse desselben primär 591 Menschen; ausserdem wurden aber noch 55 Fälle konstatirt, die wahrscheinlich als sekundäre von den erstgenannten 591 ausgingen,

ohne dass dieselben von dem Fleische genossen. Auch in diesen Fällen entsprach das klinische Bild der Erkrankung, das im Ganzen dem eben geschilderten ähnlich ist, nicht der anatomischen Diagnose „Typhus abdominalis," wenn auch zugestanden werden muss, dass die 55 Fälle sekundärer Erkrankung manche Bedenken, die gegen dieselbe sprechen, beseitigen. Das aber steht jedenfalls fest, dass die Zubereitung des Fleisches zu Braten, Bratwürsten etc. und die Art der Aufbewahrung — das Fleisch wurde in hölzernen Kasten aufgeschichtet — hinreichend Gelegenheit zur Bildung von Fäulniss-Alkaloiden gab und eine Intoxikation mit denselben stattfinden konnte, wenn auch wahrscheinlich noch andere Momente hinzukommen mussten, um das Symptomenbild vollständig hervorzurufen.

3. Fleischvergiftung zu Middelburg (Holland). Im Jahre 1874 erkrankten in Middelburg und Umgebung ca. 350 Personen nach dem Genusse von Leberwurst, die demselben Metzgerladen entnommen war. Sechs Personen nur verzehrten diese Wurst ohne üble Folgen. Tödtlich verliefen 6 Fälle. Die Vergiftungserscheinungen traten 6—12, in manchen Fällen 12—24 und in $^1/_5$ der Fälle 24—48 Stunden nach dem Genuss auf und bestanden hauptsächlich in Leibschmerzen, Diarrhöen, Erbrechen, Durst und Schlingbeschwerden; hier und da kamen auch Hautausschläge vor; von Seiten des Nervensystems kaum nennenswerthe Störungen. „In Bezug auf die Ursache dieser Fleischvergiftung ist hervorzuheben, dass die von dem betreffenden Metzger geschlachteten Schweine von dem sachverständigen Thierarzt gesund befunden wurden." Da auch andere Fleischtheile aus derselben Metzgerei bezogen, ähnliche Erkrankungen herbeiführten, so glaubte

man auch hier, dass das zu den Leberwürsten verwandte, ursprünglich gesunde Fleisch, durch das Fleisch kranker Thiere inficirt worden sei und so dann die Vergiftung beim Menschen hervorgerufen habe. Ebenso ungezwungen ist jedenfalls nach dem heutigen Stand der Sache die Annahme, dass es sich hier um Bildung von Fäulniss-Alkaloiden in der längere Zeit aufbewahrten Wurst handelte, die eine Intoxikation bei den Consumenten herbeiführte.

In all diesen Fällen wurde leider eine chemische Untersuchung der betreffenden Fleischtheile nicht vorgenommen, obschon die grossartigen Massenerkrankungen auch den Verdacht einer beabsichtigten oder unbeabsichtigten Vergiftung durch irgend welche chemische Stoffe erwecken konnten.

4. Wurstvergiftung in Belgard (Pommern) im Jahre 1883. Die hier zu besprechenden Fälle von Fleischvergiftung sind deshalb von besonderem Interesse, weil die Eigenthümlichkeit des Symptomen-Komplexes den Verdacht einer Vergiftung veranlasste, der eine chemische Untersuchung von Leichentheilen zur Folge hatte. Bei derselben wurden alkaloidähnliche Körper gefunden, die einmal dem Aconitin, in dem zweiten Falle dem Coniin nahe zu stehen schienen, ein Faktum, das nicht beweisend ist, für eine Vergiftung mit Alkaloiden, da in jeder Leiche bald nach dem Tode die Entwickelung solcher alkaloidähnlicher Körper vor sich geht. Der Verdacht fiel jedoch, da man diese Thatsache noch nicht kannte, auf eine derartige Vergiftung; eine genaue Untersuchung aber des Hauses und Gartens zeigte, dass eine Intoxikation mit Pflanzenalkaloiden auszuschliessen sei. Daher kam man auf den Gedanken

einer Vergiftung durch genossene Nahrungsmittel und eine genaue Nachforschung in dieser Hinsicht ergab, dass dieselbe wahrscheinlich auf Schinken oder Speck zurückzuführen sei, den sämmtliche erkrankten Personen genossen. Es erkrankten im Ganzen 4 Personen, 2 davon starben. Die Erscheinungen traten in zwei Fällen kurze Zeit nach dem Genusse eines Mittagsmahles auf, das aus Schinken und Kartoffeln mit saurer Specksauce bestand. In den zwei anderen Fällen wurde Schinken mit Brod zum Abendessen genossen, und trat am folgenden Tage die Krankheit ein. Die Erscheinungen waren im Allgemeinen durchaus denen ähnlich, die wir schon bei den erwähnten Vergiftungen in Andelfingen, Kloten etc. kennen gelernt haben. Nach kurzem Unwohlsein traten sehr schwere Sehstörungen auf, die den Patienten nicht einmal das Sehen in nächster Nähe erlaubten; sodann Trockenheit im Schlunde, heftiger Durst und starke Schlingbeschwerden, so dass Nahrung nur in geringer Menge eingenommen werden konnte. In einzelnen Fällen wurde auch Diplopie konstatiert. Erbrechen war mit Ausnahme eines Falles stets vorhanden. Als materia peccans wurde also der schon erwähnte Schinken beschuldigt, den alle Personen kurz vor ihrer Krankheit genossen hatten. Es wird von den Patienten angegeben, dass derselbe an einzelnen Stellen einen grünlichen Belag gehabt habe, den sie vor dem Essen entfernt hätten. Auch muss bemerkt werden, dass derselbe schon lange im Gebrauch war. Wir gehen deshalb wohl nicht fehl, wenn wir annehmen, dass das fragliche Stück Fleisch sich schon in einem gewissen Fäulnissstadium befand, und die wahrscheinlich gebildeten Fäulniss-Alkaloide die Intoxikationserscheinungen hervorriefen.

Der zweite, hier noch zu erwähnende Fall betraf eine Vergiftung im Neustettiner Kreise, bei der 5 Personen nach dem Genuss eines Mittagsmahles, das aus gebratenem Speck und Kartoffeln, Salat mit saurer Milch angemacht, und dicker Milch bestand, erkrankten. Von diesen 5 Fällen verliefen 2 lethal. Eine 6. Person, die ebenfalls an dem Mittagsmahl theilgenommen, blieb verschont, ebenso das Dienstpersonal; dieselben hatten von der dicken Milch nichts zu sich genommen. Die Inkubationszeit betrug in 3 Fällen ca. 7 Stunden, in 2 nicht ganz sicher berichteten mehrere Tage. Diese boten auch nur geringe Erscheinungen dar. Die Erscheinungen waren in den schwereren Fällen: Unwohlsein, Erbrechen, Pupillenerweiterung, Sehstörungen, Diplopie, Parese des Augenlides, Athembeschwerden, Trockenheit im Halse, Schlingbeschwerden, Regurgitiren der Speise durch die Nase, Krampfhustenanfälle, Unmöglichkeit zu sprechen. Diarrhöen traten nur im Anfang der Krankheit auf und machten dann einer anhaltenden Verstopfung Platz. Die Erscheinungen, besonders die Sehstörungen, Schling- und Athembeschwerden hielten bei einem der überlebenden Patienten 6 Wochen an, bei den anderen zwei überlebenden einige Tage.

Die Beobachtung eines so ausgesprochenen Vergiftungsbildes führte zur Untersuchung der Ueberreste der genossenen Speisen. Hierbei fand sich, dass der genossene Speck schon längere Zeit im Gebrauch war und „von der freien Luft abgeschlossen in einem besonderen Schranke einer Kammer aufbewahrt wurde.“ Das Verschontbleiben einzelner Personen, die ebenfalls von dem Speck genossen, erklärt der Berichterstatter durch den Umstand, „dass dieselben von der dicken Milch, die die fünf anderen Personen nach dem

Speck-Gericht zu sich nahmen, nichts gegessen hatten.“ Er sucht nämlich den Grund der Erkrankung in diesem Falle sowohl, als auch in dem vorher referirten in einer Entwickelung von Schimmel-Pilzen auf dem fraglichen Schinken oder Speck, etwa des giftigen Aspergillus und glaubt, dass derselbe in dem saueren Substrat, hier der dicken Milch, in dem vorigen Falle, dem Essig und dem saueren Brode, einen günstigen Nährboden zur Entwickelung gefunden habe und „in den verschiedensten Organen zur Auskeimung gelangt sei“; er ist daher geneigt den Botulismus hier als eine „Mycosis aspergillina“ aufzufassen.

Wenn wir diese wenigen, hier in kurzen Zügen mitgetheilten Fleischvergiftungen von dem Standpunkte aus betrachten, welchen wir, Dank der unermüdlichen Forschung, heute einnehmen müssen, so können wir nicht umhin, die Ansichten, die bisher über die Ätiologie derselben herrschten, wenigstens ihren Hauptmomenten nach abzulehnen. Man hat eben auf experimentellem Wege das bisher unbekannte Etwas gefunden, das jene so häufig und verheerend auftretenden Krankheiten so räthselhaft machte und die verschiedensten, komplicirtesten Ansichten und Hypothesen veranlasste.

In dieser Arbeit nun wird versucht, durch eine Nachahmung der bei den angeführten Vergiftungsfällen stattgehabten Verhältnisse das muthmassliche, so deletär wirkende toxische Agens zu erhalten und auf seine Wirksamkeit dem thierischen Organismus gegenüber zu prüfen; hauptsächlich wurden dabei die Massenvergiftungen in Andelfingen und Kloten berücksichtigt.

Als Versuchsmaterial wurde deshalb frisches Kalbfleisch von einem gesunden Kalbe gewählt und dasselbe in dreifacher Weise behandelt.

In der ersten Versuchsreihe wurde es gekocht und bis zum anderen Tage ohne weitere Vorsichtsmassregeln aufbewahrt, so dass ähnliche Bedingungen zur Fäulniss gegeben waren, wie in Andelfingen, etc.

Die zweite Versuchsreihe beschäftigt sich mit rohem Kalbfleisch, das ebenfalls kurze Zeit der Zersetzung ausgesetzt wurde, um eventuell einen Unterschied der Intensität oder Qualität des sich bildenden Giftes zu konstatieren und einen Vergleich zu haben mit den Fällen, in denen eine Vergiftung durch rohes Fleisch (Schinken) stattfand.

Endlich wurde noch in einer dritten Reihe von Versuchen gewissermassen der Prozess der Wurstbereitung nachgeahmt, indem das Fleisch gehackt und eine längere Zeit aufbewahrt wurde. Dies geschah hauptsächlich auch deshalb, um die von vielen Autoren *(Hiller)* angeführte Thatsache zu erhärten, dass länger anhaltende Fäulniss die Wirkung der Ptomaine zerstöre.

Darstellung der Fäulniss-Alkaloide.

Da die Methode der Darstellung und Isolirung der Fäulniss-Alkaloide in den drei Versuchsreihen vielfach übereinstimmt, so wird dieselbe, um Wiederholungen zu vermeiden, vorangestellt. Das Verfahren lehnte sich an das von *Stas-Otto* angewandte und auch von *Maas* beobachtete im Allgemeinen an.

Nachdem das zu untersuchende Material in der bei den einzelnen Versuchsreihen noch näher auseinanderzusetzenden Weise präparirt war, wurde dasselbe in einem Glaskolben mit Alkohol übergossen, mit Wein-

säure bis zur deutlich saueren Reaction angesäuert und darauf in Zimmertemperatur 2 Tage stehen gelassen, während welcher Zeit der Kolben häufig geschüttelt wurde. Hierauf wurde der Alkohol abgegossen, filtrirt und ein zweiter Aufguss gemacht, der in derselben Weise behandelt wurde. Die so erhaltenen und gereinigten Alkoholauszüge wurden auf dem Wasserbade in flachen Schalen vom Alkohol befreit. Während der Verflüchtigung bildete sich ein flockiger, weissgelblicher Niederschlag fettiger, eiweisshaltiger Substanzen, die durch Filtration und häufiges Auswaschen mit Wasser entfernt wurden. Die so erhaltene, möglichst reine wässrig-weinsaure Lösung wurde auf dem Wasserbade bis zur Syrupkonsistenz eingeengt.

Diese syrupähnliche bräunliche Masse wurde nun mit Alkohol versetzt und unter gehörigem Auswaschen mit Alkohol filtrirt. Bei dieser Manipulation blieben die noch vorhandenen fettigen und harzigen Substanzen als eine zähe, fadenziehende, erstarrendem Leim nicht unähnliche Masse auf dem Filter zurück.

Aus der so erhaltenen „alkoholisch-wässrig-weinsauren" Lösung wurde nun der Alkohol wiederum verjagt, und das Eindampfen so lange fortgesetzt, bis eine bräunliche Masse von öliger Consistenz entstand, die das Gemisch der weinsaueren Salze der Fäulniss-Alkaloide bildete. Dieselben hatten in allen drei Versuchsreihen den Geruch eines Fleischextraktes und eine mehr weniger gesättigt braune Farbe. Das Gemisch ergab alle bei der Nachweisung von Pflanzenalkaloiden gewohnten Reaktionen in mehr oder weniger ausgesprochener Intensität und Deutlichkeit. Es wurden folgende Reagentien angewendet:

1. Platinchlorid;
2. Phosphorwolframsäure;
3. Phosphorantimonsäure;
4. Phosphormolybdänsäure;
5. Jodjodkalium;
6. Kaliumquecksilberjodid;
7. Kaliumwismuthjodid;
8. Tanninlösung.

Die nächste Aufgabe war nunmehr, die einzelnen Fäulniss-Alkaloide aus dem Gemisch derselben zu isoliren. Zu diesem Zweck wurde aus demselben nacheinander mit Äther, Amylalcohol und Chloroform extrahirt.

I. Extraction mit Äther.

Da voraussichtlich nur geringe Mengen von Fäulniss-Alkaloiden sich ergeben würden, so wurde, um nicht zu viel Material zu verlieren, auf eine Behandlung der sauren Lösung mit Äther verzichtet. Dieselbe wurde daher durch Zugeben von Natronhydroxyd alkalisch gemacht und mit Äther sulf. gehörig ausgeschüttelt. Dies wurde mehrere Tage, indem stets neuer Äther aufgegossen wurde fortgesetzt und die Auszüge gesammelt. Es liess sich an denselben neben dem charakteristischen Äthergeruch noch ein nicht näher zu definirender Nebengeruch konstatiren, den wir auf das Vorhandensein von Fäulniss-Alkaloiden bezogen, die in den Äther übergegangen waren.

Die vereinigten Äther-Auszüge wurden nun der Destillation unterworfen. Da sich nach den Versuchen von *Maas* erwarten liess, dass im Äther zwei Alkaloide vorhanden seien, so wurde der überdestillirende Äther in einer mit Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen.

Unsere Vermuthung bestätigte sich. Mit dem Äther ging ein flüchtiges Alkaloid über und wurde in der Vorlage an die Salzsäure gebunden, während in der Retorte ein zweites Alkaloid in Gestalt einer geringen Menge einer öligen Flüssigkeit zurückblieb. Dasselbe wurde ebenfalls in ein salzsaures Salz verwandelt. Beide Alkaloide ergaben in allen drei Versuchsreihen die schon genannten Reaktionen. Die Menge des mit dem Äther überdestillirten Alkaloids war jedoch stets ausserordentlich gering. Nach dem Ausschütteln mit Äther folgte die

II. Extraction mit Amylalcohol.

In derselben Weise wie mit Äther wurden mehrere Amylalkohol-Aufgüsse gemacht und die Auszüge gesammelt. Dieselben stellten eine ziemlich klare, etwas bräunliche Flüssigkeit dar. Der Amylalkohol wurde in flachen Schalen auf dem Wasserbade verjagt. Es blieb, nachdem bis zur Trockne eingedampft war, ein Alkaloid als eine weisslich-gelbe, körnige, in Wasser sehr leicht lösliche Masse zurück, von der kleinste Mengen die erwähnten Alkaloid-Reaktionen in intensiver Weise ergaben. Auch dieses Alkaloid wurde in ein salzsaures Salz verwandelt. Dabei zeigte sich, dass dasselbe noch durch verschiedene organische Substanzen verunreinigt war. Da diese in Wasser zum Theil unlöslich blieben konnten sie leicht durch Filtration entfernt werden, so dass wir auf diese Weise ein annähernd reines Alkaloid erhielten. Aus der nun noch zurückbleibenden alkalischen Lösung, die mit grosser Wahrscheinlichkeit noch verschiedene Alkaloide enthielt, wurde noch mit Chloroform extrahirt.

III. Extraction mit Chloroform.

Der Rückstand der alkalisch gemachten weinsauren Lösung wurde mehrere Tage hindurch mit Chloroform geschüttelt, und die Auszüge gesammelt. Auf flachen Schalen verdunstete das Chloroform, und es blieb ein Alkaloid in Form einer firnissartigen Substanz zurück, welche ebenfalls die gewohnten Reaktionen ergab. Dasselbe wurde auch in ein salzsaures Salz übergeführt.

Obschon jetzt noch der Rückstand sämmtliche Alkaloid-Reaktionen zeigte, so wurden doch keine weiteren Auszüge, wie etwa mit Benzin oder Petroläther gemacht, weil sich vermuthen liess, dass nur ausserordentlich geringe Mengen eines Alkaloids erhalten würden, zumal da schon die Behandlung mit Äther, Amylalcohol und Chloroform nur geringe Quantitäten ergeben und der zu extrahirende Rückstand bedeutend abgenommen hatte.

Schliesslich will ich noch bemerken, dass eine vollständige Purification der Alkaloide schon wegen der geringen Quantitäten, mit denen wir arbeiteten, schwer möglich wär, weshalb natürlich Verunreinigungen mit anderen Fäulnissprodukten, z. B. Fettsäuren etc., nicht zu vermeiden waren, ein Umstand, der aber wohl kaum auf die physiologischen Versuche alterirend einwirkte.

Mit den erhaltenen Fäulniss-Alkaloiden wurden nun folgende physiologische Versuche angestellt.

Experimenteller Theil.

Versuchsreihe A.

Versuche mit Fäulniss-Alkaloiden, dargestellt aus gekochtem, verdorbenem Kalbfleisch.

Tausend Gramm ganz frischen Kalbfleisches wurden, soviel als möglich, von Knochen, Sehnen, Fascien und

Fett gereinigt. Die noch übrig bleibenden 860 gr. wurden in Stücke geschnitten, und in einem Glasballon im Koch'schen Apparat eine Stunde lang gekocht, dann in Zimmertemperatur 24 Stunden der Fäulniss ausgesetzt. Nach dieser Zeit zeigte die mikroskopische Untersuchung eine Menge der bekannten Fäulnissbakterien. Der Geruch liess auf einen gewissen Grad von Fäulniss schliessen, die Reaktion war deutlich sauer. Hierauf trat die im chemischen Theil vorangeschickte Behandlung ein. (Aufgiessen von Alkohol, Ansäueren etc.) Es wurden auf diese Weise erhalten:

I. Durch Extraction mit Äther:

zwei Alkaloide. Das eine war flüchtig und wurde mit dem Äther überdestillirend in der Vorlage an Salzsäure gebunden. Die Menge dieses Alkaloids, das als salzsaures Salz in weissen Nadeln auskrystallisirte, war ausserordentlich gering, so dass keine Versuche damit angestellt wurden. Das zweite, in der Retorte in Form öliger Tropfen zurückbleibende Alkaloid ergab als salzsaures Salz mit Platinchlorid schöne nadelförmige Krystalle. Es wurden 0,236 gr. erhalten, die in 40 gr. Wasser gelöst wurden. Hiermit wurden folgende Versuche angestellt:

1. Versuch. 18. IV. 1884. Nachmittags 3 h 40. Einem grossen Mainfrosch werden 2 gr. der obigen Lösung in den Rückenlymphsack injicirt.

3 h 50. Sopor. Auf Reize nur schwache Abwehrbewegungen und träge, matte Fluchtversuche durch Vorwärtskriechen.

4 h 15. Das Thier vermag sich nicht mehr fortzubewegen; die gestreckten Hinterextremitäten werden nur beschwerlich angezogen. Beginnende Lähmung.

4 h 25. Frosch bleibt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Rücken liegen. Auf mechanischen Reiz erfolgt nur schwache

Reaktion; chemischer Reiz (Essigsäure) löst erst spät Reflexzuckungen aus. Respiration verlangsamt.

4 h 50. Vollständige Lähmung der Hinterextremitäten. Jede Bewegung unmöglich.

19. IV. 1884. 10 h 30 morgens. Nachdem der Frosch über Nacht aufgehoben war, fanden wir ihn um diese Zeit in folgendem Zustande: Die Lähmung ist noch mehr ausgesprochen, Respiration aufgehoben. Es erfolgt auf keinen Reiz mehr Reaktion. Der nervus ischiadicus wird blosgelegt und isolirt. Als Reizmittel wird ein schwacher Induktionsstrom benutzt. Bei isolirter Reizung des Nerven erfolgt keine Reaktion; auf direkte Reizung des Muskels treten ausgiebige regelmässige Contraktionen ein. Die Herzaktion ist nahezu normal. Das Thier wird jetzt getödtet.

Ähnliche Erscheinungen wurden auch an Warmblütern beobachtet.

2. Versuch. 19. IV. 1884. 11 h 30 morgens werden einer ziemlich grossen, weissen Maus 1½ gr. der oben bezeichneten Lösung injicirt.

12 h —. Das Thier sitzt wie betäubt da; läuft auf Reize mit nachgeschleppten Hinterextremitäten matt davon.

12 h 40. Heftige Dyspnoë. Zittern. Heftige in Intervallen auftretende, den ganzen Körper erschütternde Krämpfe. Die Bewegungen sind langsam kriechend. Öfteres Zusammensinken während derselben.

Während der folgenden zwei Stunden steigerten sich diese Erscheinungen und boten dann folgendes Bild:

2 h 40. Das Thier liegt auf dem Bauch mit ausgestreckten Extremitäten. Auf den Rücken gelegt, vermag es sich nicht aufzurichten. Die Krämpfe werden häufiger; Respiration erfolgt nur noch langsam, stossweise.

4 h —. Die Krämpfe werden seltener. Im Uebrigen derselbe Zustand.

5 h —. Die Krämpfe haben aufgehört. Schwere Agonie. Das Thier wird getödtet.

Vergleichen wir die Wirkungen dieses Alkaloides bei Kalt- und Warmblütern, so können wir keine bedeutenden Differenzen konstatiren. Bei relativ gleicher

Dosis treten die Intoxikationserscheinungen nach Verlauf eines ziemlich gleichen Zeitabschnittes auf. Als hervorragendstes Symptom der Vergiftung müssen wir die Dyspnoe und die sich bald manifestirende Unfähigkeit zu Bewegungen bezeichnen. Diese, sowie die erhaltene Sensibilität, die nahezu normale Herzaktion, die Reaktionslosigkeit des isolirt gereizten Nerven, die Contraktion des direkt gereizten Muskels (Versuch 1) erinnern uns an das Bild einer Curare- oder Coniinvergiftung. *Maas* konnte bei Vergiftung mit dem aus menschlichen Muskeln dargestellten und durch Äther ausgezogenen Alkaloide, das er der Kürze wegen einfach „Äther-Alkaloid" nennt, — eine Bezeichnung, der wir uns auch fürderhin bedienen wollen, — eine dem Morfium ähnliche Wirkung konstatiren.

II. Bei der Extraction mit Amylalkohol

wurde ein Fäulniss-Alkaloid erhalten, das ebenfalls als salzsaures Salz mit Platinchlorid Krystalle von Nadelform ergab. Dasselbe wurde in grösserer Menge erhalten, als das mit Äther ausgezogene und zwar 1,60 gr. Jedoch muss bemerkt werden, dass sich aus der Salzsäure und dem zum Alkalisiren der weinsaueren Lösung benutzten Ätznatron Salzkrystalle gebildet hatten, wodurch die Gewichtsmenge des reinen Alkaloids reduzirt wird.. Aber auch so ist immerhin noch eine grössere Menge des Fäulniss-Alkaloids in den Amyl-Alkohol übergegangen, als in den Äther. Die Salzkrystalle wurden nicht entfernt, da an ihnen eine relativ grosse Menge von Fäulniss-Alkaloiden haften geblieben wäre. Ein besonderer Einfluss bei den physiologischen Versuchen war davon nicht zu befürchten, da sich nur

eine geringe Menge derselben gebildet hatte. Bei der Darstellung des Amylalkohol-Alkaloids in den beiden anderen Versuchsreihen wurde diese Salzkrystallbildung nicht beobachtet.

Nachdem die erwähnten 1,60 gr. in 30 gr. Wasser gelöst waren wurden folgende Versuche damit angestellt:

3. Versuch. 19. IV. 1884. 11 h 55 Vormittags werden einem sehr grossen Mainfrosch 2 gr. der obigen Lösung injicirt.

12 h 30. Cornealreflex und Sensibilität normal. Die ausgestreckten Extremitäten werden nur matt angezogen. Auf stärkere Reize träge Abwehr und kriechende Fluchtbewegungen mit nachgeschleppten Hinterextremitäten. Respiration verlangsamt.

12 h 45. Sensibilität scheint gesteigert; Motilität aufgehoben; Respiration dyspnoisch; Herzcontraktionen vermindert; auf schwache Reize tonische und klonische Krämpfe.

3 h — Nachmittags. Ausgesprochene Lähmung der Hinterextremitäten; Respiration sehr angestrengt; Reflexerregbarkeit erloschen; keine Reaktion auf mechanische und chemische Reize. Auf Reizung der äusseren Haut mittels eines schwachen Induktionsstromes erfolgen nur fibrilläre Muskelzuckungen. Direkte Reizung des isolirten nervus ischiadicus löst starke Zuckungen aus, sowie ausgiebige Streckung der gebeugten Extremitäten. Direkter elektrischer Reiz des entblössten Muskels hat starke Contraktion desselben zur Folge. Herzcontraktionen vermindert, 12 in der Minute.

3 h 30. Tod. Das Herz schlägt noch langsam weiter; 5 Contraktionen pro Minute.

Bei Warmblütern zeigten sich ähnliche Wirkungen und Erscheinungen, unter denen die Lähmung und die Respirationsbeschwerden die markantesten sind. Folgende Versuche illustriren dies:

4. Versuch. 19. IV. 1884. 3 h 15 Nachmittags wird einer mittelgrossen Maus 1 gr. obiger Lösung in das Unterhautzellgewebe injicirt.

3 h 20. Das Thier hat seine Munterkeit verloren und macht, wenn man ihm die Freiheit gibt keine Fluchtversuche. Eine gewisse Trägheit und Mattigkeit in den Bewegungen macht sich geltend.

3 h ?0. Das Thier liegt ruhig auf einer Seite mit gestreckten Hinterextremitäten, sucht nur bei starken Reizen davonzulaufen, fällt aber bald ermattet zusammen. Respiration verlangsamt und angestrengt. Herzkontraktionen vermindert.

3 h 45. Keine Reaktion mehr auf mechanische und chemische Reize; auf elektrische Reizungen (Induktionsstrom) schwache Zuckungen. Respiration steht fast still, ebenso das Herz.

3 h 50. Schwere Agonie und nach einigen Minuten Tod.

Bei einem Meerschweinchen traten die Wirkungen erst viel später nach sehr viel grösserer Dosis auf, wie folgender Versuch zeigt.

5. Versuch. 20. IV. 1884. 10 h 45 Vormittags werden einem ca. 470 gr. schweren Meerschweinchen 4,5 gr. der genannten Lösung injicirt. Der Zustand blieb bis gegen 12 Uhr ziemlich normal; höchstens machte sich eine geringe Depression und Somnolenz geltend. Es wurden deshalb noch weitere 4,5 gr. injicirt, ohne dass in der folgenden halben Stunde prägnante Intoxikationssymptome auftraten. Um

2 h 30 jedoch fanden wir das Thier wieder mit den Zeichen der schwersten Vergiftung. Es liegt auf der Seite und sucht sich fortzubewegen, kann aber die Hinterextremitäten nicht anziehen und sinkt bei jeder Bewegung zusammen. Heftiges, den ganzen Körper erschütterndes Zittern. Ausserordentlich schwere Dyspnoe; Reflexerregbarkeit gesteigert; Pupillen stark erweitert.

2 h 50. Vollständige Lähmung der Vorder- und Hinter-Extremitäten; auf schwache Reize tonische und klonische Krämpfe; Respiration sehr verlangsamt und stossweise.

3 h —. Die Krämpfe werden seltener und befallen vorzüglich die Vorderextremitäten. Pupille ad maximum erweitert. Die Dyspnoe scheint nachzulassen. Die Zahl der Athemzüge sehr gering. Reflexe normal.

3 h 10. Auf Reiz keine Reaktion mehr. Die Krämpfe haben aufgehört. Ruhige von einzelnen Zuckungen unterbrochene Agonie.

3 h 13. Respirationsstillstand; Tod. Das Herz steht in der Systole.

Bei sonst ziemlich identischem Symptomenkomplex fällt uns hier bei den Warmblütern im Vergleich zu dem Frosch der relativ schnelle Eintritt der Intoxikations-

erscheinungen auf, trotzdem die Dosis relativ die gleiche war. Während nämlich bei diesem die ersten Vergiftungserscheinungen erst nach 35 Minuten beobachtet wurden, traten dieselben bei der Maus schon nach 5 Minuten ein, und führten auch in sehr viel kürzerer Zeit zum lethalen Ausgang. Bei dem Meerschweinchen trat die Wirkung der Injektion allerdings viel später auf, was aber auf die zu geringe Dosis des toxischen Agens zurückzuführen ist. Nach Applikation einer grösseren Dosis sehen wir bald den schweren Vergiftungseffect und den ziemlich schnell eintretenden Tod.

Die Intoxikationssymptome machten sich bei der Anwendung dieses Alkaloids viel stürmischer und energischer geltend, als bei Applikation des Äther-Alkaloids, und die Thiere machten nahezu den Eindruck einer Strychninvergiftung. Besonders war dieses bei dem Meerschweinchen der Fall. Die erhöhte Reflexerregbarkeit, die tonischen und klonischen Krämpfe, die Lähmung der Respiration, überhaupt das ganze Verhalten des Thieres liessen uns in der That an eine Ähnlichkeit des Alkaloids mit Strychnin denken.

Auch *Morrigia* und *Battistini* fanden, dass die mit Amylalkohol extrahirbaren toxischen Stoffe selbst bei sorgfältigster Purifikation den mit Äther extrahirten gegenüber viel intensivere Wirkungen entfalteten. Ebenso macht *Maas* darauf aufmerksam, dass die mit Amylalkohol dargestellten Alkaloide von ausserordentlicher Giftigkeit seien und bei Kalt- und Warmblütern ähnliche schwere Wirkungen zeigten.

III. Die nun folgende Extraction

des noch zurückgebliebenen, alkalisch reagirenden und sämmtliche Alkaloidreaktionen ergebenden Rückstandes

mit Chloroform lieferte ebenfalls ein Alkaloid in Form einer gelblichen, firnissartigen Masse, und als salzsaueres Salz betrug die Menge desselben 0,255 gr., welche in 8 gr. Wasser gelöst wurden, um eine möglichst concentrirte Wirkung zu erzielen.

Es wurden damit folgende Versuche angestellt:

6. Versuch. 23. IV. 84. 3 h 50 werden einem Frosch 2 gr. der genannten Lösung injicirt.

4 h 35. Zustand noch normal. Die ersten Intoxikationserscheinungen traten erst auf um

5 h 30. Schwerbeweglichkeit. Macht auf Reize ungeschickte Fluchtversuche, wobei er nach der rechten Seite hinüber stürzt. Respiration verlangsamt; Reflexe normal.

6 h —. Bleibt in jeder Stellung ohne Abwehrbewegung liegen. Auf starke Reize Fluchtversuche, die aber nur kriechend ausgeführt werden können. Parese der Extremitäten. Respiration wie vorher; Reflexe normal.

6 h 10. Motilität noch mehr geschwächt. Reflexerregbarkeit vermindert. Sensibilität herabgesetzt. Herzpulsation schwach.

6 h 30. Reagirt auf keinen Reiz. Vollständige Lähmung. Sensibilität und Reflex erloschen; Respirationsstillstand.

6 h 35. Tod. Das Herz pulsirt noch einige Minuten kaum bemerkbar weiter.

Dasselbe Alkaloid, angewandt bei einer Maus, entwickelte hier viel schneller seine Wirkungen.

7. Versuch. Von genannter Lösung wird einer weissen Maus 1 gr. injicirt um

3 h 15. Nach 5 Minuten schon trat Dyspnoe, Zittern am ganzen Körper und Mattigkeit in den Extremitäten auf. Nach ungefähr 10 bis 15 Minuten fiel das Thier zusammen und konnte sich nicht weiter bewegen; die Athmung erfolgte nur noch stossweise. Um 3 h 30 trat der Tod unter krampfhaften Zuckungen ein.

Nachdem wir so an einer Reihe von Versuchen uns die Wirkungen der mit Äther, Amylalkohol und Chloroform extrahirten Fäulniss-Alkaloide vorgeführt haben, wird es von Nutzen sein, die einzelnen zu vergleichen.

Auf die Ähnlichkeit der Wirkungen des Äther-Alkaloids mit Curare oder Coniinwirkungen wurde schon hingewiesen.

Das Amylalkohol-Alkaloid und Chloroform-Alkaloid sind sich in ihren Wirkungen durchaus ähnlich. Bei beiden findet Herabsetzung der Sensibilität, der Herzaktion, der Motilität, der Respiration statt, nur treten die Effekte der Vergiftung nach Applikation von Amylalkohol-Alkaloid markanter hervor und scheint dasselbe die Versuchsthiere viel stärker anzugreifen. Das, was allen drei Alkaloiden gemeinsam ist, ist die stets zuerst ins Auge fallende Herabsetzung der Motilität mit bald folgender Lähmung der Extremitäten, sowie die lähmende Wirkung auf die Respirationsmuskulatur, und zwar bei Fröschen in gleicher Weise, wie bei Mäusen. Bei Fröschen tritt die Erscheinung der Respiration wegen der ausgiebigen Hautathmung allerdings nicht so prägnant hervor, lässt sich aber auch hier bei genauer Beobachtung stets feststellen.

Was die Differenzen der Wirkung der Fäulniss-Alkaloide auf Warm- und Kaltblüter anlangt, so ist die Qualität derselben stets die gleiche; nur die Intensität derselben scheint bei den Warmblütern eine grössere zu sein, indem die Intoxikationserscheinungen, wie schon oben angedeutet, bei diesen in verhältnissmässig kurzer Zeit auftreten und bald unter schweren Symptomen zum lethalen Ausgang führen, während Kaltblüter sich einer grösseren Immunität gegen dergleichen toxische Noxen zu erfreuen scheinen.

Versuchsreihe B.

Versuche mit Alkaloiden, dargestellt aus rohem, verdorbenen Kalbfleisch.

Die ausserordentliche Mannichfaltigkeit der Entstehungsbedingungen der Fäulniss-Alkaloide gab uns

Veranlassung, auch rohes, ungekochtes Kalbfleisch denselben Fäulnissbedingungen zu unterwerfen, wie das gekochte, um eventuell einen Unterschied der physiologischen Wirkungen festzustellen. In wie weit eine solche Differenz zu konstatiren war, werden die Protokolle der angestellten Versuche lehren. Auf die Unterschiede in dem chemischen Verhalten und den erhaltenen Quantitäten wurde keine grosse Rücksicht genommen, da die Arbeit sich hauptsächlich auf das Gebiet des physiologischen Experimentes beschränken sollte.

Wir verfuhren nun folgendermassen:

Tausend Gramm ganz frischen, einem kurz vorher geschlachteten, gesunden Kalbe entnommenen Fleisches werden in gleicher Weise, wie in Versuchsreihe A. zerstückelt und gereinigt. Die noch übrig bleibende Menge im Gewichte von 680 gr. wird darauf in einem mit Watte verschlossenen Glas-Kolben in Zimmertemperatur der Fäulniss ausgesetzt. Nach 24 Stunden hatte das Fleisch einen säuerlichen Geruch und deutlich sauere Reaktion. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich eine Menge von Fäulnisspilzen, hauptsächlich Stäbchenbakterien. Jetzt wurde die Masse mit Alkohol begossen und geschüttelt und in der im chemischen Theil beschriebenen Weise weiter behandelt. Das Gemisch der weinsaueren Salze der erhaltenen Ptomaine wurde nun, wie oben, mit Äther, Amylalkohol und Chloroform ausgeschüttelt. Es ergab sich dabei folgendes:

I. Extraction mit Äther.

Auch in diesem Falle wurden, wie in Versuchsreihe A. zwei Alkaloide erhalten: eins, welches mit dem Äther überdestillirend mit Salzsäure weisse Kryställchen

lieferte, und ein zweites, das in der Retorte als ölige gelbe Masse zurückblieb. Dieselbe reagirte alkalisch und bildete als salzsaures Salz mit Platinchlorid ein Doppelsalz in ziemlich grossen, nadelförmigen Krystallen. Die Reagentien wurden in ähnlicher Weise durch dasselbe verändert, wie in Versuchsreihe A, und zwar war die Reaktion mit Kaliumwismuthjodid am intensivsten, am schwächsten mit Phosphorwolframsäure und Phosphorantimonsäure. Mit dem ersten überdestillirenden Alkaloid wurde zwar ein Versuch gemacht, aber wahrscheinlich wegen der ausserordentlich geringen Menge ein vollständig negatives Resultat erhalten. Von dem zweiten, in der Retorte zurückbleibenden wurden dagegen 0,323 gr. gewonnen, die in 20 gr. Wasser gelöst wurden.

Zur Illustration der Wirkungen mögen folgende Versuche dienen:

8. Versuch. 22. IV. 1884. 3 h 10 wird einem grossen Frosch 1 gr. der genannten Lösung injicirt.

3 h 15. Depressionszustand. Sensibilität und Motilität abgeschwächt. Respiration verlangsamt; Cornealreflex normal. Bei Betupfen mit Essigsäure Fluchtversuche.

3 h 30. Frosch bleibt auf dem Rücken liegen und zieht die gestreckten Extremitäten nur schwer an; Cornealreflex nicht mehr so prompt wie vorher. Respiration kaum noch zu bemerken; Herzpulsation schwach.

3 h 55. Bleibt in jeder Stellung liegen. Nur auf elektrischen Reiz tritt Reaktion ein; vollständige Lähmung. Von Zeit zu Zeit klonische Krämpfe. Respiration und Herzpulsation wie vorher.

5 h 15. Das Thier wird wieder munterer. Die Reflexerregbarkeit kehrt zurück. Respiration tritt deutlicher hervor. Auf Reize prompte Reaktion und schwerfälliges Davonspringen. Im Verlaufe der nächsten Stunde kehrt der normale Zustand zurück.

6 h 10 hat sich das Thier wieder vollständig erholt.

9. Versuch. 22. IV. 1884. Einer weissen Maus wird 1,0 gr. injicirt um 11 h 30.

11 h 35. Die Maus zittert am ganzen Körper, taumelt von einer Seite zur andern. Auf starke Reize schwache Reaktion und matte Abwehrbewegung. Starke klonische Krämpfe. Die Augen sind geschlossen. Respiration stark dyspnoisch.

11 h 55. Die Krämpfe dauern fort. Das Thier ist nicht im Stande beim Liegen auf dem Rücken sich in die normale Lage zu bringen.

12 h 15. Das Thier liegt auf der Seite. Die Krämpfe treten nur noch auf starke Reize hervor. Vollständige Lähmung. Respiration stossweise.

12 h 20. Die Krämpfe sistiren vollständig. Agonie.

12 h 25. Tod. Herz steht in der Systole.

Wir sehen hier also die Vergiftungserscheinungen beim Frosche ziemlich schnell eintreten, dann an Intensität zunehmen, um nach einiger Zeit wieder abzufallen und in den normalen Zustand zurückzukehren. Wir dürfen hier vielleicht an eine narkotisirende Wirkung dieses Ptomaines denken, ähnlich dem Morfium. Eine gewisse Berechtigung dafür liefert uns auch der Symptomenkomplex der Intoxikation der Maus. Hier tritt kurz nach der Injektion ein somnolenter, betäubter Zustand ein, der sich durch Taumeln, Zittern und Mattigkeit der Bewegungen kundgibt. Jedoch findet keine Rückkehr zur Norm statt, vielleicht weil die Dosis zu gross ist. Bei der

II. Extraction mit Amylalkohol

wurde ein Alkaloid erhalten, das als salzsaures Salz eine Menge von 0,233 gr. ergab, die in 10 gr. Wasser gelöst wurden. Eine Krystallisation des salzsaueren Salzes bei Zusatz von Platinchlorid konnte nicht konstatirt werden. Die Lösung erwies sich besonders giftig für Frösche, bei Mäusen trat kaum eine Wirkung auf. Folgende zwei Versuche dienen zum Beispiel:

10. Versuch. 25. IV. 84. 10 h 45 werden einem Frosche 2 gr. der genannten Lösung injicirt.

Die Erscheinungen bestanden auch hier hauptsächlich in verlangsamter Respiration, Störungen der Sensibilität und Motilität mit folgender Lähmung, Herabsetzung der Reflexe und Herzaktion, auf welche nach 6 Stunden 25 Minuten unter krampfhaften Zuckungen der Tod erfolgte. Ein besonders stürmisches und heftiges Auftreten der Erscheinungen, wie bei dem Amylalkohol-Alkaloid in Versuchsreihe A. wurde nicht beobachtet.

11. Versuch. 27. IV. 84. Von genannter Lösung werden einer weissen Maus 1,2 gr. injicirt.

Ausser einer geringen Depression und Mattigkeit zeigte dieselbe gar keine Erscheinungen und war nach $2^1/_2$ Stunde wieder vollkommen normal.

Das Verhalten dieses Alkaloids fällt uns wegen seiner grossen Differenzen in den Wirkungen bei Kalt- und Warmblütern auf. Während wir bei den andern Ptomainen, die wir bis jetzt dargestellt und untersucht haben, stets bei Warmblütern die schnellste und frappanteste Wirkung erzielten, erweist sich dieses Alkaloid als völlig indifferent für dieselben. Da vielleicht zu vermuthen war, dass irgend ein Fehler bei der Injektion gemacht oder die Dosis zu gering sei, wurde der Versuch an einer zweiten Maus wiederholt, und zwar mit 1,6 gr. der Lösung, jedoch auch so keine toxische Wirkung erzielt. Es scheint also dieses Ptomain wirklich nur ein Gift für Kaltblüter zu sein, eine immerhin bemerkenswerthe Thatsache.

Chloroform-Auszüge wurden in diesem Falle nicht gemacht.

Versuchsreihe C.

Versuche mit Alkaloiden, dargestellt aus gekochtem, länger gefaulten Kalbfleisch.

Um die von vielen Autoren angeführte Thatsache zu konstatiren, dass längerdauernde Fäulniss die Alkaloide zerstöre, verfuhren wir folgendermassen:

730 gr. ganz frischen Kalbfleisches wurden gehackt und unter Zusatz einer geringen Menge Wassers in einem offenen Gefäss eine Stunde lang gekocht und hierauf in Zimmertemperatur der Fäulniss ausgesetzt. Nach sieben Tagen war das Fleisch stark in Fäulniss übergegangen und verbreitete einen penetranten, üblen Geruch. Die Reaktion war schwach sauer. Die gefaulte Masse wurde nun der oben beschriebenen Extraktion mit Alkohol etc. unterworfen.

Das auf diese Weise erhaltene Gemisch der weinsaueren Salze der Ptomaine lieferte die bekannten Reaktionen; jedoch bildete sich bei der Prüfung mit Phosphorwolfram- und Phosphorantimon-Säure nur ein schwacher Niederschlag.

Aus der mit Ätzkali alkalisch gemachten Lösung dieses Gemisches wurde nun nacheinander mit Äther, Amylalkohol und Chloroform extrahirt.

I. Extraction mit Äther.

Durch dieselbe wurden, wie auch in den früheren Versuchen 2 Alkaloide erhalten. Das eine, flüchtige lieferte, in der Vorlage in ein salzsaueres Salz übergeführt, kleine weisse Nadelkrystalle, wurde aber in noch geringerer Menge erhalten, als in den beiden ersten Fällen. Das zweite blieb, wie auch in Versuchsreihe A. und B. in Form öliger Tropfen in der Retorte zurück. Als salzsaueres Salz bildete es mit Platinchlorid ein in Wasser leicht lösliches krystallinisches Doppelsalz. Es wurden davon 0,166 gr. erhalten, die in 15 gr. Wasser gelöst wurden. Die Versuche lieferten folgende Erscheinungen:

12. Versuch. 27. IV. 84. 11 h 30 werden einem grossen Mainfrosch 2 gr. der genannten Lösung injicirt.

11 h 45. Extremitäten krampfhaft angezogen. Bleibt auf dem Rücken liegen. Reflexe normal. Auf Reize Fluchtversuche. Herzpulsationen und Respiration normal.

12 h 10. Auf Reize wieder prompte Reaktion und Reflexbewegungen. Die Extremitäten noch immer krampfhaft angezogen. Lässt sich in jede Stellung bringen ohne Abwehrbewegungen. Respiration und Herzpulsation normal. Motilität nicht erheblich gestört. Um diese Zeit scheint die Intoxikation ihren Höhepunkt erreicht zu haben; denn in den nächsten Stunden verschwanden die Vergiftungssymptome allmählich, und war der Frosch um 2 h — wieder vollständig normal.

Bei Mäusen konnten ähnliche Wirkungen beobachtet werden. Es machte sich zuerst ein Depressionszustand geltend, einhergehend mit Mattigkeit, Trägheit und Apathie bei Reizen; darauf trat dann wieder vollständige Rückkehr zur Norm ein.

Es konnte also auch in unserm Falle nachgewiesen werden, dass selbst relativ kurze Zeit anhaltende Fäulniss die Giftigkeit der Alkaloide alterirt.

Bei der

II. Extraction mit Amylalkohol

wurde allerdings ein Fäulniss-Alkaloid erhalten, das intensivere Wirkungen entfaltete, ein Umstand, der aber nicht füglich geltend gemacht werden kann gegen die Annahme der Zerstörung der Fäulniss-Alkaloide durch Fäulniss, da wir ja schon aus Versuchsreihe A. wissen, dass die mit Amylalkohol ausgezogenen Ptomaine eine grössere Giftigkeit besitzen können, als die mit Äther und Chloroform extrahirten. Es wurde in einer Menge von 0,534 gr. erhalten, die in 10 gr. Wasser gelöst wurden.

13. Versuch. 28. IV. 84. 10 h 45 werden einem Frosch 2 gr. der genannten Lösung injicirt.

11 h 15. Noch normaler Zustand.

11 h 30. Depression.

11 h 40. Reflexerregbarkeit herabgesetzt. Respiration verlangsamt. Auf Betupfen mit Essigsäure Fluchtversuche.

12 h —. Störungen in der Motilität. Beginnende Lähmung. Auf Reize vermag sich das Thier nur kriechend fortzubewegen. Cornealreflex schwach. Respiration steht fast still.

12 h 10. Frosch liegt vollständig reaktionslos auf dem Rücken; kann die gestreckten Extremitäten nicht anziehen. Vollständige Lähmung. Auf starke Reize krampfhafte Muskelkontraktionen. Dieser Zustand bestand bis

3 h 20, wo bei aufgehobener Respirations- und schwacher Herzaktion der Tod eintrat.

Im Gegensatz zu diesen tödtlichen Wirkungen sehen wir bei der Application von Chloroform-Alkaloiden nur vorübergehende Intoxikations-Erscheinungen. Bei der nun folgenden

III. Extraction mit Chloroform

wurde ein Alkaloid in einer Menge von 0,286 gr. erhalten, die in 6 gr. Wasser gelöst wurden. Trotz dieser ziemlich koncentrirten Lösung waren die Erscheinungen sehr mässig.

14. Versuch. 29./IV. 84. 3 h 25 werden einem Frosch 2 gr. dieser Lösung injicirt. Die ersten Vergiftungssymptome traten erst ein

5 h 15. Respiration erschwert. Matte Bewegung. Reflexe und Sensibilität erhalten.

5 h 35. Frosch bleibt auf dem Rücken liegen ohne Abwehrbewegungen. Nur auf starke Reize erfolgen ungeschickte Fluchtbewegungen mit nachgeschleppten Hinterextremitäten. Respiration stossweise. Reflexerregbarkeit und Sensibilität erhalten. Dieser Zustand hielt noch eine Zeit lang an, ohne an Intensität zuzunehmen und nach einigen Stunden war der normale Zustand vollständig wiederhergestellt.

Bei Mäusen verhielt sich das Alkaloid bei möglichst gleicher Dosis ebenso.

Es scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, dass die im faulenden Fleisch sich bildenden Alkaloide eine verschiedene Resistenzfähigkeit dem zersetzenden Fäulnissprozess gegenüber behaupten. Während die Wirkungen des Äther-Alkaloids nach einiger Zeit wieder verschwanden, und der normale Zustand bald wieder eintrat, zeigt sich das Amylalkohol-Alkaloid viel intensiver in seinen Wirkungen und führt trotz der sonst bei Fröschen beobachteten Widerstandsfähigkeit gegen die toxischen Substanzen bald zum Tode. Es scheinen also besonders die mit Amylalkohol extrahirbaren Ptomaine am längsten der Fäulniss widerstehen zu können. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass bei einem gewissen Grade der Fäulniss die Alkaloide ihre Giftigkeit ganz verlieren.

Nachdem wir uns so die Wirkungsweise der in den einzelnen Versuchsreihen dargestellten Ptomaine vorgeführt und kurz besprochen haben, empfiehlt es sich, alle drei Versuchsreihen in der Gesammtheit zu überblicken. Hierbei finden wir, dass sich in unserm Falle sowohl in gekochtem, als auch in rohem faulenden Fleische die Ptomaine bildeten, ohne einen nennenswerthen Unterschied in ihrem chemischen und physiologischen Verhalten zu zeigen.

Dagegen tritt uns die, auch von vielen Anderen beobachtete Thatsache entgegen, dass die Ptomaine bei stärkerer Putrescens bis zu einem gewissen Grade zerstört werden und ihre Giftigkeit verlieren, indem eine Applikation derselben kaum nennenswerthe Wirkungen auslöst.

Fassen wir die erhaltenen Resultate nun in einem kurzen Resumé zusammen, so ergeben sich folgende Sätze:

1. Bei der Fäulniss frischen Kalbfleisches, gekochten sowohl, als rohen, bilden sich bestimmte chemische Verbindungen, die in ihren Reaktionen und physiologischen Wirkungen mit den Pflanzenalkaloiden die grösste Ähnlichkeit haben und mit dem Namen Ptomaine s. Fäulnissalkaloide bezeichnet werden.

2. Die Ptomaine kommen in flüchtiger, flüssiger und als salzsauere Salze in krystallinischer Form vor.

3. Die Ptomaine sind in Wasser löslich.

4. Schon geringe Mengen faulenden Fleisches genügen, die Ptomaine nachzuweisen.

5. Die Ptomaine zeigen eine Differenz in ihren toxischen Wirkungen, je nach dem Extractionsmittel, und zwar scheinen gewisse mit Amylalkohol ausgezogene die giftigsten zu sein.

6. Ein Unterschied zwischen den aus gekochtem und rohem Kalbfleisch dargestellten Ptomainen ist nicht zu konstatiren.

7. Die Wirkungen der Ptomaine sind am intensivsten bei geringem Grade der Fäulniss, während höhere Grade die Wirkung derselben theilweise zerstören.

8. Die Intoxikationserscheinungen sind bei Kalt- und Warmblütern nahezu die gleichen; jedoch scheinen die letzteren gegen dieselben empfindlicher zu sein.

9. Die Ptomaine erweisen sich schon in sehr kleiner Dosis als giftig.

10. Die Wirkungen der Ptomaine bestehen hauptsächlich in Lähmung der Respiration, Störungen der Motilität und Sensibilität, tonischen und klonischen Krämpfen, Herabsetzung oder Steigerung der Reflexerregbarkeit.

11. Ein Ptomain, extrahirt mit Amylalkohol erwies sich nur giftig für Kaltblüter.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass die Ptomaine auch in ihrer Wirkung auf den Sehapparat mehrfach untersucht wurden; jedoch war es nicht möglich, mit ihnen irgendwelche Veränderungen an demselben hervorzurufen.

Dass die angeführten Sätze keine generelle Bedeutung beanspruchen, sondern nur für unsere Untersuchungen massgebend sind, braucht wohl kaum bemerkt zu werden.

Kehren wir jetzt zu den citirten Fleischvergiftungen zurück, so werden wir nicht umhin können, als wichtiges ätiologisches Moment für dieselben die Ptomaine in Anspruch zu nehmen. Es würde aber jedenfalls eine kühne Behauptung sein, dass dieselben, wenn wir zunächst Andelfingen und Kloten berücksichtigen, weiter nichts, als eine Intoxikation mit Fäulniss-Alkaloiden seien. Das hiesse, das Urtheil kompetenter Fachmänner, das dieselben sich durch Beobachtung des Krankheitsverlaufes und nachfolgende Autopsie gebildet hatten, ohne gewichtige Gründe umstossen. Gewiss aber steht fest, dass neben den Erscheinungen des Typhus sich eine Gruppe von Symptomen zeigte, die dem Typhusbilde nicht entsprachen und die wir auf andere Weise erklären müssen.

Nach *Bollinger* „handelte es sich bei der Klotener Fleischvergiftung möglicherweise um eine ganz besondere Form mykotischer Infection, die grosse Ähnlichkeit, ja sogar eine nahe Verwandtschaft mit dem menschlichen Abdominaltyphus hat und vielleicht als eine Abart desselben betrachtet werden kann."

Huguenin dagegen glaubt aus dem Symptomenbilde und den Ergebnissen der Autopsie eine Combination zweier Krankheitsformen zu erkennen, eine putride In-

toxikation, an die sich ein Typhus anschloss oder sofort mit derselben auftrat, zumal da faule Substanzen das beste Substrat für das Typhusgift seien.

Huber verwirft die Diagnose Typhus für die Klotener Epidemie, sowohl wegen des abweichenden Krankheitsverlaufes, als auch wegen der Unsicherheit und Unzulänglichkeit des anatomischen Befundes. Er rubricirt daher auch die Klotener Epidemie unter die Gruppe der Fleischvergiftungen, verwirft aber die Ansicht, dass dieselbe zu den putriden Intoxikationen (Panum) zu rechnen seien und kommt so zu dem Resultat, dass es sich hier um eine gewisse Form der Zoonosen handele, die durch krankes Fleisch oder Contagion auf den Menschen übertragen sei. Unter diesen zieht er den Milzbrand heran, der Ähnlichkeit mit der fraglichen Fleischvergiftung habe und in der letzten Zeit vielfach mit der sogenannten „intestinalen Mycose" identificirt sei, und gelangt so zu dem Endergebniss, dass die Fleischvergiftungen unter jene „intestinalen Mycosen" zu subsummiren seien.

Bei solch verschiedenen Hypothesen ist eine nähere Kritisirung derselben hier nicht am Platze und gehört nicht in den Rahmen der Abhandlung. Sehen wir also von ihnen ganz ab, und fragen wir nur: Woher kam jener eigenthümliche Symptomenkomplex? Wir haben die damals stattgehabten Verhältnisse einigermassen nachgeahmt, Kalbfleisch gekocht, länger aufbewahrt etc. und in demselben eine auf Kalt- und Warmblüter durchaus toxisch wirkende Substanz, die Ptomaine, gefunden. Deshalb dürfte es nicht zu kühn sein, wenn wir die Behauptung aufstellen, dass jene so scharf charakterisirte Gruppe von Symptomen die absolut nicht in das Typhusbild passt, die eine positive Diagnose so sehr erschwert, und die sich uns als exquisite Vergiftungssymptome

präsentiren, nämlich Schlingbeschwerden, Heiserkeit, Mydriasis, Sehstörungen etc. auf eine Vergiftung mit Fäulniss-Alkaloiden zu beziehen ist, eine Ansicht, die auch *Huguenin* in etwa zu theilen scheint, indem er von einer putriden Intoxikation spricht. In den anderen angeführten Fällen ist die Sache viel einfacher, indem hier das Vergiftungsbild durch keine anderweitige Erscheinung getrübt wird. Hier handelt es sich ganz gewiss um eine Intoxikation mit Ptomainen. Die Ätiologie der Krankheit, die Symptome, der Verlauf sprechen entschieden für eine Vergiftung, und da jede andere Vergiftung auszuschliessen ist, müssen wir eine solche mit Fäulniss-Alkaloiden annehmen, weil ja hinreichende Gelegenheit zur Bildung derselben gegeben war. Ob auch mykotische Vorgänge bei diesen Processen sich abspielen, müssen noch genauere Untersuchungen lehren. Streng aber müssen wir die Infection von dieser echten Intoxikation unterscheiden. Bei jener wird das schädliche Agens durch Hitze zerstörbar sein und schon geringe Mengen werden genügen, eine Allgemeininfektion hervorzurufen. Bei der letzteren dagegen wird die Intensität der Erscheinungen stets abhängen von der Menge des genossenen putriden Giftes, und wird dasselbe auch nach Einwirkung der Hitze wirksam bleiben. Hierauf hat auch *Bollinger* vor einigen Jahren schon aufmerksam gemacht, indem er schreibt: „Wenn faulige Substanzen trotz stundenlangem Kochen noch virulent bleiben, so wissen wir sicher, dass es sich hier keinenfalls um ein organisirtes Gift sondern um gelöste chemische Producte handelt, die in grösseren Dosen ähnlich, wie die giftigen Alkaloide wirken — fast ohne oder wenigstens nach kurzer Incubationsdauer; dieselben sind nicht weiter impfbar, da sie die Fähigkeit der endogenen

Vermehrung nicht besitzen. Dies ist die echte putride Intoxikation, die nur auf experimentellem Wege erzeugt werden kann. Im Gegensatz zu dieser chemischen Vergiftung haben wir es bei den ungekochten Fäulnissgiften, wie sie postmortal in jedem Fleische sich entwickeln können, mit den Spaltpilzen der Fäulniss und den von ihnen erzeugten chemischen Giften zu thun; ihre Wirkung ist nichts anderes als eine Combination von chemischer (putrider) Intoxikation und mykotischer Infection, die wiederum in zahlreichen Abstufungen und Modifikationen vorkommen kann: je kürzer die Inkubation in einem solchen Falle, um so grösser ist die Wahrscheinlichkeit, dass nicht die Fäulnisspilze als solche, sondern ihre Zersetzungsprodukte das vorwiegend schädliche Agens bilden."

Während wir mit diesen Sätzen im Allgemeinen übereinstimmen, glauben wir aber die von ihm in derselben Arbeit vertretene Ansicht ablehnen zu müssen, dass „bei einer relativ langen Dauer der Inkubation das Wurstgift vorwiegend mykotischer Natur sei." Hiergegen möchte ich nur auf die angeführten Versuche hinweisen, in denen die Vergiftungssymptome oft erst nach einer unverhältnissmässig langen Zeit sich zeigten. Wir müssen es ferner als sehr wahrscheinlich betrachten, dass die bei solchen Fleischvergiftungen in Betracht kommende toxische Substanz sich erst im Darmkanal des Menschen bildet, oder, dass die schon ectanthrop eingeleitete Zersetzung erst im Darmkanal ihren Höhepunkt erreicht, in Folge dessen das putride Gift erst nach einiger Zeit im Darm vollkommen fertig gestellt ist, um sodann resorbirt zu werden und seine deletäre Bestimmung zu erfüllen. In dieser Weise haben wir uns vielleicht auch die längere Inkubationsdauer bei den

vorangestellten Fleischvergiftungen zu denken. Die längere Dauer der Inkubation ist deshalb nach unserer Ansicht kein vollgültiger Beweis für die Annahme einer vorwiegend mykotischen Infektion. Dass derartige Zersetzungen im Darm vor sich gehen können, ist nicht zu läugnen. Stets finden sich in demselben eine Menge von Fäulniss-Pilzen, und da nun, wie *Falk* nachgewiesen hat, die Darmsäfte keine antiseptische Wirkung haben, so ist die beste Gelegenheit zur Ansiedlung derselben und somit zur Zersetzung ihres Substrates gegeben. Ja, wir dürfen vielleicht noch weiter gehen und annehmen, dass unter gewissen günstigen Bedingungen jedes normale und pathologische Sekret die Quelle für das putride Gift werden kann. So theilte *Senator* im Jahre 1883 in der Berliner medic. Gesellschaft mit, dass er bei gewissen Krankheiten, bei welchen zu abnormen Zersetzungsvorgängen die günstigsten Bedingungen gegeben seien, so bei Dyspepsie, chronischem Blasenkatarrh (Uringährung), perniciöser Anämie, Carcinomen, Symptomengruppen habe auftreten sehen, die an das diabetische Koma erinnerten. Er führt die Erscheinungen zurück auf abnorme Zersetzungsvorgänge im Verdauungstraktus und in der Blase, deren unbekannte und toxisch wirkende Produkte resorbirt werden. Auch das Coma diabeticum gehöre hieher, da das stets als materia peccans angeschuldigte Aceton in manchen Fällen von Diabetes nicht konstatirt werden könne. Wir gehen vielleicht nicht zu weit, wenn wir diese toxisch wirkenden unbekannten Produkte mit dem Namen der Ptomaine belegen. Bewahrheitet sich diese Idee, so ist auch für die Pathogenese dieser Krankheitskategorie ein neues Terrain geschaffen, das allerdings noch einer eifrigen Kultivirung bedarf.

Das Vorkommen einer toxischen Substanz im Harn ist schon lange bekannt; jedoch schwebte bis jetzt ein tiefes Dunkel über das eigentliche giftige Princip in demselben. Wahrscheinlich besteht dasselbe auch in Ptomainen. So glaubt *Gautier*, dem wir ja manche werthvolle Aufschlüsse auf diesem Gebiete verdanken, ein Alkaloid im menschlichen Harn gefunden zu haben, dessen Salze mit Platinchlorid und Goldchlorid krystallisirende Doppelsalze ergaben. Auch der menschliche Speichel soll nach ihm ein derartiges Alkaloid enthalten, was allerdings von Anderen bestritten wird. *Schiffer* hat sich in neuerer Zeit eingehender mit der Frage beschäftigt. Auch er vermuthete, dass die fragliche toxische Substanz ein Ptomain sei, konnte dasselbe jedoch nach der Methode *Stas-Otto* nicht darstellen. Dagegen stimmen die Wirkungen, die er mit dem auf verschiedene Weise erhaltenen und behandelten Harn-Rückstande anstellte, wobei natürlich alle anderen im Harn vorkommenden toxischen Substanzen ausgeschlossen wurden, durchaus mit den aus der Vergiftung mit Fäulniss-Alkaloiden resultirenden überein. Als Versuchsobject benutzte er Frösche. „Die Thiere zeigen kurze Zeit nach der Injektion Trägheit, Schwerfälligkeit der Bewegungen, schleppen die Beine nach, springen nicht davon, wenn man sie berührt, lassen sich auf den Rücken legen. Die anfangs beschleunigte Respiration wird seltener und hört endlich ganz auf. Auf dieses depressorische Stadium folgt ein irritatives. Eingeleitet wird dasselbe durch lang andauernde und sehr ausgebreitete fibrilläre Zuckungen, diesen folgen bald tonische und klonische Krämpfe, die reflektorisch, aber auch spontan eintreten. War die Dosis stark genug, so trat unter tetanischen Convulsionen der Tod ein; bei geringeren

Gaben erholte sich das Thier, doch erst nach mehreren Stunden, und es trat langsam eine restitutio ad integrum ein. Bei den todten Thieren pulsirte das Herz noch Stunden lang fort, 10 — 12 Mal und seltener in der Minute.“ Hier haben wir also im Allgemeinen ganz den Symptomenkomplex, den wir auch bei der Vergiftung mit Fäulniss-Alkaloiden erhielten, eine Thatsache, die uns mit Recht auf das Vorkommen derselben im Harn schliessen lässt, wenn wir sie auch noch nicht chemisch nachgewiesen haben. Wir haben dies Faktum deshalb so ausführlich besprochen, weil sich aus demselben neue Gesichtspunkte ergeben für die Ätiologie der sogenannten Urämie. Ohne auf die Theorien von *Traube* und *Frerichs* einzugehen, will ich nur einer dritten schon lange bestehenden Erwähnung thuen, welche die urämischen Erscheinungen auf die Retention giftiger nicht näher gekannter Zersetzungsprodukte des Harns im Blute zurückführte, eine Annahme, die angesichts der jetzt vorliegenden Thatsachen an Bedeutung gewinnt, da wir ja eine solche toxische Substanz, wenn auch noch nicht exakt chemisch, im Harn konstatirt haben, eben die Ptomaine. *Schiffer* hat schon vor längerer Zeit hierauf hingewiesen und sich nähere Untersuchungen darüber vorbehalten. Auch *Bouchard* hat Alkaloide im Harn von Kranken gefunden, die an Infektionskrankheiten litten. Ebenso konnte er sie im Harn, in frischen Fäkalstoffen von gesunden Leuten und in den Dejektionen Typhuskranker konstatiren. Er glaubt daraus schliessen zu können, dass der gesunde Organismus Alkaloide enthalte, die sich im Tractus intestinalis durch Fäulniss bildeten und die mit dem Harn wieder ausgeschieden werden. Bei Krankheiten, die derartige Fäulnissvorgänge begünstigten, sei der Ptomaingehalt des Urins vermehrt.

Endlich will ich noch erwähnen, dass ausser in faulendem Fleisch, thierischen Sekreten etc. auch in vegetabilischen Stoffen die Ptomaine nachgewiesen sind. So fanden *Brugnatelli* und *Zenoni* in verschimmeltem Mais (Methode *Stas-Otto*) einen weissen unkrystallinischen Körper, der in schwefelsaurer Lösung nach Zusatz von Oxydantien eine blauviolette Farbe — dem Strychnin ähnlich — bekam. *Bellagio* fand ebenfalls einen chemischen krystallisirenden Körper im Mais und hielt ihn für Strychnin. *Pöhl* untersuchte die Fäulniss-Alkaloide des Roggenmehles, sowohl in reinem Zustand, als auch mit Mutterkorn vermischt und kommt zu dem Resultat, dass die Bildung derselben in dem verunreinigten Mehl viel intensiver ist, als in dem unvermischten, und er wirft daher die Frage auf, ob vielleicht der sogenannte Ergotismus auf einer Intoxikation mit Fäulniss-Alkaloiden beruhe, die sich bei der durch Anwesenheit des Mutterkornes begünstigten Zersetzung gebildet hätten, ein neuer Gesichtspunkt, für die Ätiologie der bisher auch noch ungenügend erklärten Krankheit.

Diese kurzen Auseinandersetzungen illustriren hinreichend, welch gefährlichen Feind die Medicin in den berüchtigten Fäulniss-Alkaloiden zu bekämpfen hat. Ganz besonders wird aber die Chirurgie ihre Bedeutung würdigen müssen. Schaffen wir doch, indem wir bei einer Operation Wunden machen, selbst die Officin in der das verderbliche Gift dargestellt wird, und die Pforte, durch die eine Invasion in den Körper stattfinden kann. In jeder Wunde, bei jeder Gangraen, in jedem Abscess, bei jeder Eiterung ist so mannigfache Gelegenheit zur Zersetzung und Bildung von Fäulniss-Alkaloiden gegeben, dass wir sie nebst den pathogenen Mikroorganismen wahrscheinlich als die Hauptursache der

meisten accidentellen Wundkrankheiten ansprechen müssen. Unser Hauptbestreben muss deshalb dahin gehen, die Fäulniss- und Zersetzungsvorgänge hintanzuhalten, d. h. mit peinlichster Sorgfalt die antiseptische Wundbehandlung zu üben und ihre Methoden stets mehr zu vervollkommnen.

Bei der eminenten Wichtigkeit der Ptomaine, die wohl genugsam aus dem Gesagten erhellt, müssen wir uns leider gestehen, dass wir noch sehr weit entfernt sind von einer genügenden Kenntniss derselben, trotzdem wir schon eine stattliche Reihe von Untersuchungen über sie aufführen können und eine ansehnliche Litteratur sich mit ihnen beschäftigt. Sind wir doch nicht einmal über ihre chemische Constitution unterrichtet. *Guareschi* und *Mosso* haben zwar aus menschlichem Hirn ein Ptomain hergestellt und seine Constitution zu bestimmen gesucht. Es ergab sich die Formel: $C_{10} H_{15} N$. Jedoch ist dieses Ergebniss von geringer Bedeutung, da es bei der Bildung der Ptomaine vor allem auf die äusseren Verhältnisse ankommt; jede Modification der Fäulnissbedingungen ändert die Natur der Alkaloide. Ferner fehlen uns noch nähere Aufschlüsse über die Art und Weise ihrer Entstehung. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass sie sich durch Zersetzung der Eiweisskörper durch fermentative Wirkungen der Mikroorganismen bilden, jedoch über die einzelnen Akte dieses Prozesses, sowie besonders darüber, ob auch die pathogenen Schizomyceten als solche Fermente auftreten können, vermögen wir uns bis jetzt noch keine genügende Rechenschaft zu geben. Auch mit dem physiologischen Experiment ist es noch schlimm bestellt. Wenn wir auch die Äusserungen der Intoxikation an Kalt- und Warmblütern vielfach beobachtet

haben, so fehlt uns doch noch manches zum völligen Verständniss der Giftwirkung, und wird uns so lange fehlen, bis wir wissen, womit wir experimentiren, d. h. bis wir die chemische Beschaffenheit und Constitution des Versuchsmaterials kennen. Wie die Verhältnisse jetzt liegen, wird jeder Experimentator andere Resultate aufzuweisen haben, da ja bei dem geringsten Unterschied der Behandlung des zu untersuchenden Materials andere Ptomaine erhalten werden. Kennen wir einmal das chemische Wesen eines Alkaloids, dann wird es unsere Aufgabe sein, durch Analyse der Gesammtwirkung die Angriffspunkte der einzelnen wirksamen Momente im Organismus festzustellen und zu studiren, in wie weit die einzelnen Körpersysteme (Gehirn, Rückenmark etc.) durch diese Gifte afficirt werden.

Es ist daher zunächst Sache der Chemiker, sich intensiv mit dieser neuen toxischen Substanz zu beschäftigen, ihre Constitution und ihr Verhalten Reagentien gegenüber festzustellen. Vor allem ist es auch, besonders in forensischer Hinsicht von Wichtigkeit, bestimmte Specialreaktionen anzugeben, durch die sie von Pflanzenalkaloiden unterschieden werden können; denn es ist ja klar, dass durch das Vorkommen solcher Körper, die leicht mit Pflanzenbasen verwechselt werden können, dem Gerichtschemiker bedeutende Schwierigkeiten bei der Diagnose entgegentreten, die eben nur durch genaue Kenntniss dieser Körper und durch bestimmte, Pflanzenalkaloide ausschliessende Spezialreaktionen zu heben sind. Den Medicinern wird dann eine festere Basis zu physiologischen Versuchen gegeben sein, durch welche unzweifelhaft wichtige Ergebnisse zu Tage gefördert werden für die Semiotik so mancher bis jetzt noch in ihren ätiologischen Momenten unaufgeklärter Krankheiten.

Diese kurzen Andeutungen mögen genügen, zu zeigen, wie viel noch in dieser Richtung zu thun ist, bis die Frage der Ptomaine eine befriedigende Lösung erfährt. Wenn nun auch diese Arbeit hiezu nur wenig beiträgt, so wird bei der grossen Dunkelheit, die bisher noch über diese Dinge schwebt, gewiss jede kleine Mittheilung darüber erwünscht sein und angemessene Würdigung finden.

Möge es späteren Forschern vergönnt sein, das Dunkel stets mehr und mehr zu lichten, der Wissenschaft zur Ehre und zu Nutz und Frommen der leidenden Menschheit!

Schliesslich erfülle ich nur eine angenehme Pflicht, wenn ich Herrn Hofrath Professor Dr. Maas meinen aufrichtigen Dank ausspreche für die freundliche Überweisung dieser Arbeit und die zuvorkommende Unterstützung und Hilfe bei den betreffenden Untersuchungen und der Ausarbeitung des Themas.

Ebenso glaube ich Herrn Professor Dr. Kunkel zu grossem Danke verpflichtet zu sein, der mit bekannter Liberalität und Güte das pharmakologische Laboratorium für die Arbeiten zur Verfügung stellte und durch manche praktische und orientirende Winke nicht wenig zur Förderung derselben beitrug.

Bei der Arbeit benutzte Litteratur.

1. *Bergman:* Das putride Gift und die putride Intoxikation. Dorpat.
2. *Bollinger:* Über Fleischvergiftung, intestinale Sepsis etc. Aerztl. Intell. Bl. München 1881. Nr. 15 u. ff.
3. *Bouchard:* Revue de médecine XII 1882. Ref. Jahrbuch f. prakt. Aerzte. VI. Band. Intestinaler Ursprung gewisser normaler und pathol. Alkaloide.
4. Centralblatt für d. med. Wissensch. 1884. Nr. 2 v. Anrep: Über physiologische Wirkung der Ptomaine.
5. *Falk:* Über das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanal. Archiv f. path. Anat. etc. (Virchow) 93. Band.
6. *Fokker* und *Berlekom:* De leverworstvergiftijing te Middelborg. Ref. Virchow. Jahresbericht 1874 Bd. I.
7. *Graebner:* Beiträge zur Kenntniss der Ptomaine. Dissert. Dorpat. 1882.
8. *Guareschi* und *Mosso:* Untersuchungen über Ptomaine. Ref. Journal f. prakt. Chemie. Bd. 27 ff.
9. *Hiller:* Die Lehre von der Fäulniss. 1879.
10. *Huber:* Über Fleischvergiftung etc. Arch. f. klin. Med. Bd. XXV.
11. *Huguenin:* Typhusepidemie von Kloten. Corresp. Bl. f. schweiz. Ärzte. 1879.
12. *Köbrig:* Zur Kenntniss der Fäulniss-Alkaloide.
13. *Liebermeister:* Epidemie in Andelfingen. Archiv f. klin. Med. 1867. Bd. III.
14. *Maas:* Über Fäulniss-Alkaloide. Fortschritte d. Med. 1883. Nr. 15.
15. *Otto:* Anleitung zur Ausmittelung von Giften.
16. *Roth:* Zwei Fälle von Wurstvergiftung. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. XXXIX. Bd.
17. *Schiffer:* Über eine toxische Substanz im Harn. Deutsche med. Wochenschrift IX. Jahrg. 1883. Nr. 16.
18. *Schmitz:* Zur Lehre vom putriden Gift. Dissert. Dorpat. 1867.
19. *Walder:* Typhusepidemie von Kloten. Berlin Klin. Wochenschr. 1878 Nr. 39, 40.